

871 PCT

Mod. C.E. - 1-4 7



REC'D 10 NOV 2004	
WIPO	PCT

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

EP/04/8577

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:
Invenzione Industriale N° MI2003 A 001640 del 08.08.2003

ST AVAILABLE COPY

Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopra specificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

12 AGO. 2004

Roma, li



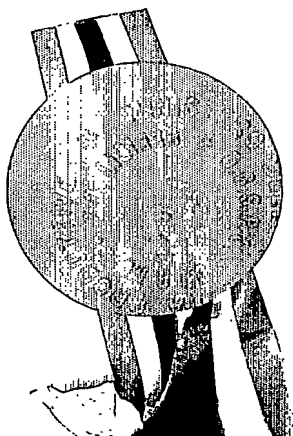
**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

IL FUNZIONARIO

Ing. DI CARLO

.....
.....

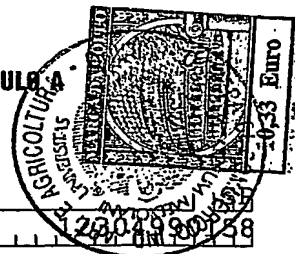


AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione **MIPHARM S.p.A.**
 Residenza **Milano** codice _____
 2) Denominazione _____
 Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome **Bianchetti Giuseppe ed altri** cod. fiscale _____
 denominazione studio di appartenenza **Bianchetti Bracco Minoja s.r.l.**
 via **Rossini** n. **8** città **Milano** cap **20122** (prov) **MI**

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/ci/sci) _____

gruppo/sottogruppo _____/_____/_____

"Base per gel bioadesivi"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA _____/_____/_____

N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

1) **Prini Massimo** cognome nome _____
 2) _____ 3) _____ 4) _____

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione _____

tipo di priorità _____

numero di domanda _____

data di deposito _____/_____/_____

allegato S/R _____

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data _____ N° Protocollo _____

1) _____
 2) _____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) ☒ PROV n. pag. **09** riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)..
 Doc. 2) ☒ PROV n. lav. **02** disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)..
 Doc. 3) ☒ RIS lettera d'incarico, procura o difformità procura generale..
 Doc. 4) ☒ RIS designazione inventore ..
 Doc. 5) ☒ RIS documenti di priorità con traduzione in italiano ..
 Doc. 6) ☒ RIS autorizzazione o atto di cessione ..
 Doc. 7) ☒ nominativo completo del richiedente

Centottantotto/51#

8) attestati di versamento, totale Euro _____

COMPILATO IL **08/08/2003**

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

Banfi Paolo

obbligatorio

CONTINUA SI/NO ☒DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO ☒CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI **MILANO****MILANO**codice **1515**

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2003A 001640

Reg. A

L'anno **DUEMILATRE**il giorno **OTTO**del mese di **AGOSTO**Il(I) richiedente(I) sopra indicato(I) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda corredata di **09** fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

L'UFFICIALE ROGANTE

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

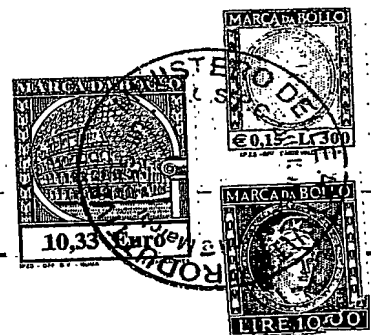
NUMERO DOMANDA MI2003C 001640 REG. ADATA DI DEPOSITO 08/08/2003NUMERO BREVETTO DATA DI RILASCIO / /

D. TITOLO

"Base per gel bioadesivi"

L. RIASSUNTO

Si descrivono composizioni in forma di gel bioadesivo alle mucose, in particolare alla mucosa vaginale, per l'applicazione di ingredienti e/o principi attivi, comprendenti come unico agente gelificante idrossietilcellulosa.



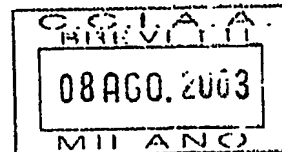
M. DISEGNO

93 M Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

M/mc **"BASE PER GEL BIOADESIVI"**

a nome : **MIPHARM S.p.A.**

con sede in: **Milano**



* * *

MI 2003 A 0 0 1 6 4 0

La presente invenzione ha per oggetto composizioni in forma di gel bioadesivo alle mucose, in particolare alla mucosa vaginale, per l'applicazione di ingredienti e/o principi attivi.

La bioadesività è una proprietà di taluni idrogeli di aderire a tessuti biologici, in particolare a epiteli rivestiti di muco quali le mucose gastrica, buccale, vaginale o rettale.

Tale proprietà è stata sfruttata per lo sviluppo di sistemi di somministrazione di farmaci o "drug delivery", soprattutto allo scopo di incrementare il tempo di residenza e di contatto di farmaci in corrispondenza di determinati siti o distretti di interesse terapeutico, con effetti sistemici (incrementando pertanto l'assorbimento transmucosale) o locali.

I polimeri capaci di formare idrogel e di impartire carattere di bio- e/o muco-adesività più comunemente usati sono i polimeri dell'acido acrilico o metacrilico eventualmente reticolati e il chitosano o i suoi derivati.

In particolare per farmaci di impiego ginecologico, un gel bioadesivo capace di assicurare un prolungato contatto dell'ingrediente attivo con la mucosa vaginale e un rilascio graduale nel tempo dello stesso fornisce una soluzione terapeutica ideale dal punto di vista dell'efficacia e della "compliance" da parte delle pazienti.

Gel vaginali bioadesivi sono così stati descritti ad esempio in

US6159491, US2002012674, US2003091642, WO 200047144, WO 200203896, WO 200143720 e WO 9610989. In tutti questi casi, viene utilizzato un polimero dell'acido acrilico (Carbomer o polycarbophil) come agente viscosizzante e bioadesivo.

WO 200015192 descrive invece formulazioni mucoadesive dove viene utilizzato chitosano in luogo del polimero dell'acido acrilico.

Resta comunque ancora sostanzialmente irrisolto il problema di disporre di una formulazione bioadesiva che presenti i seguenti vantaggi e proprietà:

- rilascio del farmaco per tempi fino a 24 ore circa;
- assenza di agenti gelificanti/bioadesivi caratterizzati dalla presenza di gruppi acidi e pertanto sensibili alla forza ionica del mezzo e che richiedono talvolta una neutralizzazione con basi;
- possibilità di veicolazione di farmaci dotati di diverse proprietà chimico-fisiche, in particolare sia di farmaci idrosolubili sia di farmaci lipofili sostanzialmente insolubili in acqua;
- riduzione dei tempi e dei costi della terapia.

Si è ora trovato che gli obiettivi sopra esposti possono essere raggiunti da formulazioni in gel bioadesivo alle mucose, in particolare alla mucosa vaginale, comprendenti come unico polimero bioadesivo la idrossietilcellulosa. Tale eccipiente gelificante, oltre a non presentare gruppi acidi e a non essere pertanto dipendente dalla forza ionica del mezzo, dispone anche di un effetto matrice che permette una cessione particolarmente lenta e graduale dell'ingrediente attivo, fino ad un massimo di 24 ore.

La presente invenzione ha pertanto per oggetto composizioni in forma

di gel acquoso per la somministrazione intravaginale di ingredienti attivi, comprendenti idrossietilcellulosa come unico agente gelificante e bioadesivizzante.

Le composizioni dell'invenzione potranno inoltre contenere glicerolo, etere monoetilico del dietilenglicole, tensioattivi, conservanti, acidificanti e altri eccipienti di comune impiego per la forma di somministrazione considerata.

Preferibilmente, le composizioni dell'invenzione conterranno dall'1 al 5% in peso di idrossietilcellulosa, dal 25 al 90% in peso di acqua, dal 5 al 25% in peso di glicerolo, dal 5 al 50% in peso di etere monoetilico del dietilenglicole, da 0,01 al 10% in peso di tensioattivi, dallo 0,05 all'1% in peso di conservanti e dallo 0,01 all'1% in peso di acidificanti.

La percentuale dell'ingrediente attivo dipenderà ovviamente dalle caratteristiche del farmaco prescelto e potrà comunque variare entro ampi limiti, ad esempio dallo 0,01 al 10% in peso.

I principi attivi che possono essere vantaggiosamente formulati in accordo con la presente invenzione comprendono ad esempio antimicotici, antisettici ed antimicrobici, antibiotici, analgesici, anestetici locali, antistaminici, antinfiammatori, contraccettivi, ormoni, o loro associazioni.

Esempi di tali ingredienti attivi comprendono in particolare econazolo, miconazolo, fluconazolo, ciclopiroxolamina, nifuratel, nistatina, clorexidina, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, benzidamina, benzalconio cloruro o altri antisettici di tipo ammonico quaternario, nonoxynol-9 ed ogni altro ingrediente attivo di interesse per applicazioni ginecologiche.

I seguenti esempi illustrano l'invenzione in maggior dettaglio.

ESEMPIO 1

Composizione	percentuale
Acqua purificata	81,9%
Glicerolo	12,9%
Clorexidina digluconato soluzione al 20% p/v	2,7%
Idrossietilcellulosa (Natrosol 250 HX)	2,5%

ESEMPIO 2 - Ibuprofen gel vaginale

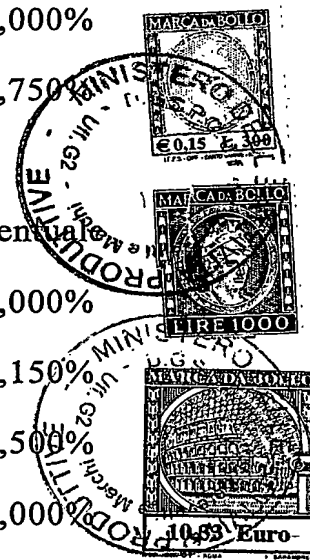
Composizione	percentuale
Ibuprofen	0,100%
Benzalconio cloruro	0,150%
Poliossietilen-20-monocetiletere (Brij 58)	0,500%
Idrossietilcellulosa (Natrosol 250 HX)	2,500%
Estere monoetilico del dietilenglicole (Transcutol P)	10,000%
Acqua purificata	86,750%

ESEMPIO 3 - Econazolo nitrato gel vaginale

Composizione	percentuale
Econazolo nitrato	1,000%
Benzalconio cloruro	0,150%
Idrossietilcellulosa (Natrosol 250 HX)	2,500%
Polisorbato 80 (Tween 80)	4,000%
Glicerolo	10,000%
Estere monoetilico del dietilenglicole (Transcutol P)	40,000%
Acqua purificata	42,350%

ESEMPIO 4 - Studio di bioadesione su gel vaginali

Le misure di bioadesione in vitro sono state effettuate utilizzando un



dinamometro della ditta Lloyd opportunamente modificato. Il substrato di misura (mucosa gastrica di coniglio o polipropilene) è stato fissato, per mezzo di un adesivo, al supporto superiore, a sua volta collegato alla traversa mobile, e 200 mg della formulazione in esame sono stati posti sul supporto inferiore in modo da ricoprire uniformemente la superficie. Dopo aver realizzato un intimo contatto tra formulazione e substrato (30 s), la traversa è stata sollevata a velocità definite e costanti fino ad ottenere il distacco tra le due superfici.

Per le misurazioni è stata impiegata una cella di carico da 20 N [J.Y. Chang, Y-K. Oh, H.S. Kong, E.J. Kim et al., J. Control. Release 82 (2002) 39-50; S. Skulason, T. Kristmundsdottir, W.P. Holbrook, Bio-Gels Pharmaceuticals].

Per ogni campione sono state effettuate 5 misure e i parametri presi in considerazione sono stati il carico massimo alla rottura (ML) e il lavoro di adesione (W).

Sono di seguito riportate le condizioni operative applicate nello studio.

Apparecchiatura	Tensiometro Lloyd LRX Equipaggiato con morsetti per prove di adesione
Condizioni del test	Velocità traversa 0,1mm/s Cella di carico 20 N Tempo di contatto substrato-gel 30 s Superficie di contatto mucosa gastrica di coniglio/ polipropilene

RISULTATI

I risultati ottenuti sono riportati nella tabella 1.

Tabella 1

FORMULAZIONE	Mucosa gastrica coniglio		Polipropilene	
	ML (N)	W (Nmm)	ML (N)	W (Nmm)
ESEMPIO 1	0,088 ± 0,017	0,095 ± 0,030	0,101 ± 0,019	0,099 ± 0,014

ESEMPIO 5 – Test di diffusione di clorexidina digluconato a pH 4.0

Mezzo di diffusione: tampone lattato a pH 4.0

Volume di diffusione: 50 mL

Temperatura: 37 ± 0,5°C

Velocità di agitazione: 50 rpm

Quantità di campione: 1,5 g

Superficie di rilascio: 4,5 cm²

Membrana di rilascio: cellulosa acetato 0,45 µm

Il test di rilascio della clorexidina digluconato dal gel è stato realizzato impiegando celle di diffusione, con membrane di cellulosa acetato di 4,5 cm² di superficie. La quantità di gel applicata è stata di 1,5 g. A tempi determinati, un sistema automatizzato ha permesso il prelievo di aliquote prefissate di campione con immediata lettura spettrofotometrica UV a 254 nm.

Nella Figura 1 è riportato il profilo di diffusione della clorexidina come media di 8 campioni ± la deviazione standard.

Nella Figura 2 è riportato il profilo di diffusione della clorexidina da 8 campioni.

Nella tabella 2 sono riportati i dati di percento rilasciato relativi agli 8 campioni.

Tabella 2

tempi	camp. 1	camp. 2	camp. 3	camp. 4	camp. 5	camp. 6	camp. 7	camp. 8	media	sd
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	12,89	8,532	11,94	10,37	11,54	4,473	12,28	9,514	10,19	2,74
20	20,05	19,09	19,92	19,39	18,9	17,3	20,35	18,51	19,19	0,98
30	25,29	23,73	26,29	24,53	23,49	22,86	25,73	24,65	24,57	1,17
40	29,94	28,16	31,35	29,54	27,11	27,24	29,5	27,47	28,79	1,53
60	37,63	33,33	39,02	38,09	34,48	35,99	37,73	35,43	36,46	1,97
90	48,43	45,46	51,11	50,36	42,11	40,69	45,84	43,93	45,99	3,76
120	57,25	53,77	59,81	60,04	49,54	51,69	53,37	51,09	54,57	4,01
150	64,1	60,13	65,16	64,99	56,34	60,75	62,1	60,35	61,74	2,99
180	69,83	65,88	70,99	72,06	59,42	64,05	65,88	63,19	66,41	4,31
210	75,2	72,57	76,17	79,41	66,23	70,77	71,62	69,9	72,73	4,10
240	78,71	74,61	79,33	82,52	69,9	73,52	74,98	73,03	75,83	4,07
270	81,79	78,38	81,54	84,88	72,61	77,04	77,86	74,84	78,62	3,99
300	84,36	81,24	83,65	87,96	76,38	79,6	80,6	79,33	81,64	3,58

RIVENDICAZIONI

1. Composizioni in forma di gel acquoso bioadesivo, per la somministrazione di ingredienti e/o principi attivi, comprendenti idrossietilcellulosa come unico agente gelificante e bioadesivizzante.
2. Composizioni in forma di gel acquoso secondo la rivendicazione 1 per la somministrazione intravaginale di ingredienti e/o principi attivi.
3. Composizioni secondo le rivendicazioni 1 o 2 contenenti inoltre glicerolo, etere monoetilico del dietilenglicole, tensioattivi, conservanti, acidificanti.
4. Composizioni secondo la rivendicazione 3 contenenti dall'1 al 5% in peso di idrossietilcellulosa, dal 25 al 90% in peso di acqua, dal 5 al 25% in peso di glicerolo, dal 5 al 50% in peso di etere monoetilico del dietilenglicole, dallo 0,01 al 10% in peso di tensioattivi, dallo 0,05 all'1% in peso di conservanti e dallo 0,01 all'1% in peso di acidificanti.
5. Composizioni secondo una qualunque delle rivendicazioni da 1 a 4 contenenti come principi attivi antimicotici, antisettici ed antimicrobici, antibiotici, analgesici, anestetici locali, antistaminici, antinfiammatori, contraccettivi, ormoni, o loro associazioni.
6. Composizioni secondo la rivendicazione 5 in cui l'ingrediente attivo è scelto fra econazolo, miconazolo, fluconazolo, ciclopiroxolamina, nistatina, clorexidina, ibuprofen, ketoprofen, naproxen, benzidamina, benzalconio cloruro o altri antisettici di tipo ammonico quaternario, nonoxynol-9.

Milano, 8 agosto 2003

Il Mandatario
(Banfi Paolo)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l. -

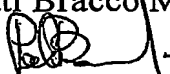
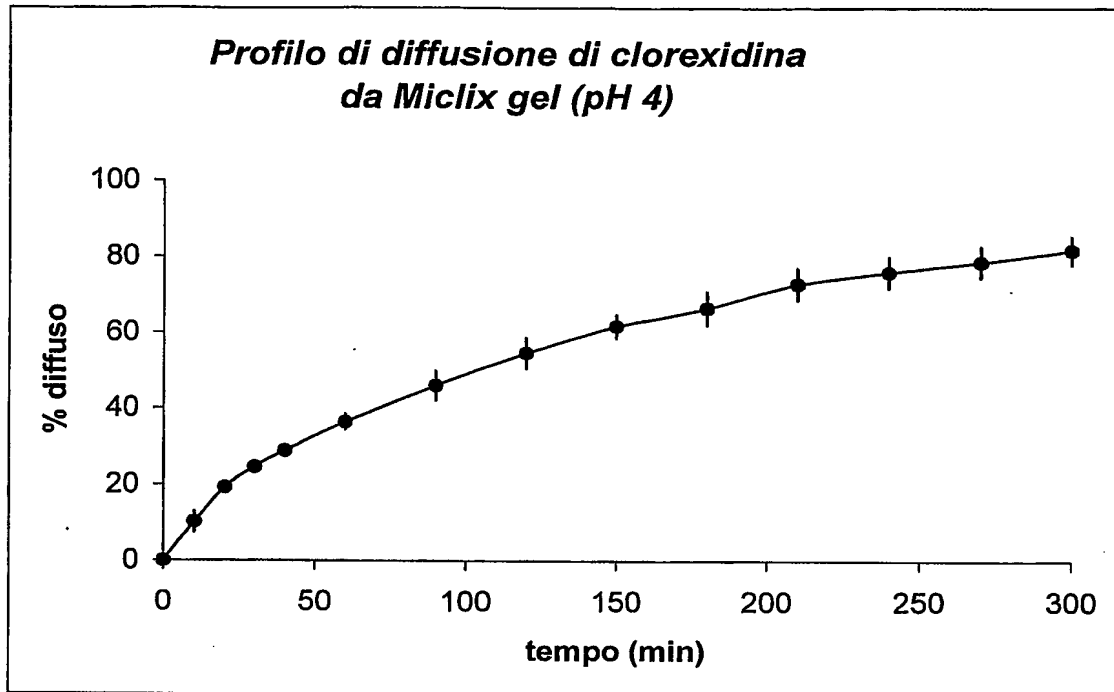




FIGURA 1

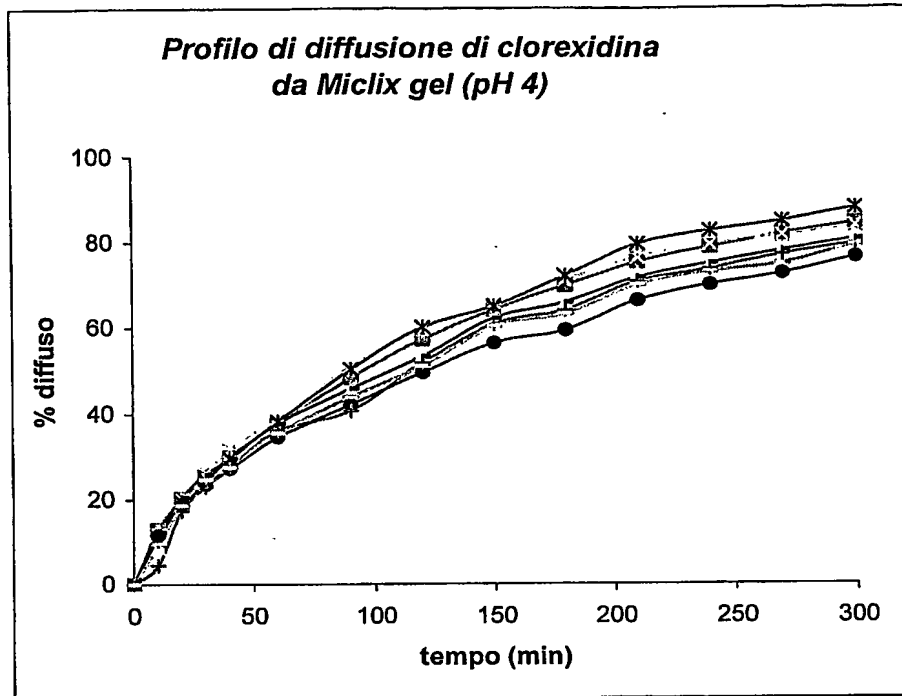


MI 2003 A 0 0 1 6 4 0

Il Mandatario
(Banfi Paolo)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.



FIGURA 2



MI 2003 A 0 0 1 6 4 0

Il Mandatario
(Banfi Paolo)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

Handwritten signature of Paolo Banfi



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.